OH&RM ONE HEALTH & RISK MANAGEMENT

VOL. 2, ISSUE 2
2021







EVALUAREA PREZENȚEI ANTICORPILOR ANTI SARS-COV-2 LA DONATORII DE PLASMĂ CONVALESCENTĂ CU SCOPUL DE A ARGUMENTA UTILIZAREA LOR ÎN TRATAMENTUL COVID-19

Constantin SPÎNU[1], Svetlana CEBOTARI[2], Octavian SAJIN[1], Igor SPÎNU[2], Ala DONOS[3], Ana VOLNEANSCHI[1], Igor GOSTEV[1], Iurie DOPIRA[4]

[1]Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova
[2]Centrul Național de Transfuzie a Sângelui, Republica Moldova
[3]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Republica Moldova
[4] SC Balkan Pharmaceuticals SRL, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: Octavian Sajin, e-mail: octavian.sajin@ansp.gov.md

DOI: 10.38045/ohrm.2021.2.08 CZU: 616.98:578.834.1-078

Keywords: *COVID-19 treatment, plasma donors, anti SARS-CoV-2, IgG class antibodies.*

ASSESSMENT OF ANTI SARS-COV-2 ANTIBODIES PRESENT IN CONVALESCENT PLASMA DONORS AIMED AT BEING USED IN COVID-19 TREATMENT

Introduction. *Currently, COVID-19 treatment includes several options, including the use of convalescent plasma. Therefore, the presence of anti-SARS-CoV-2 in blood donors after the clinical recovery of COVID-19, depending on their place of residence, age and the clinical manifestation of the disease is of scientific-practical interest.*

Material and methods. *A total of 119 donors among patients were examined, namely males aged 18-60 years, having a past history of COVID-19 disease, being confirmed by PCR and treated, showing a negative PCR-based test result, which was performed at least 14 days after clinical recovery. The presence/absence of anti-SARS-CoV-2 was assessed by enzyme-linked immunosorbent assay.*

Results. *The obtained data showed that 87.4% of plasma donors responded to COVID-19 infection by anti-SARS-CoV-2 IgG expression, being predominantly found in the 26-35 age group. Most donors experienced mild and medium clinical forms. It is important to note that all severe clinical manifestations of the infection were followed by formation of anti-SARS-CoV-2 IgG. Urban living environment was predominantly found in convalescent donors (75.0%), which indicates that they are better informed by medical institutions.*

Conclusions. *The study shows that male blood donors aged 18-60 years, subsequently cured and being positive to anti-SARS-CoV-2 IgG can serve as a source of fresh plasma used for the treatment of COVID-19 patients.*

Cuvinte cheie: *tratamentul COVID-19, plasma donatorilor, anti SARS-CoV-2, anticorpi IgG.*

Introducere. *Tratamentul COVID-19 include mai multe opțiuni, inclusiv utilizarea plasmei convalescente. Astfel, prezintă un interes științifico-practic existența anticorpilor anti SARS-CoV-2 la donatorii de sânge după recuperarea clinică de COVID-19, în funcție de mediul de trai, de vârstă și de forma de manifestare clinică a bolii.*

Material și metode. *Au fost examinați 119 donatori din rândul pacienților, persoane de sex masculin, cu vârsta de 18-60 ani, cu istoric de boală COVID-19, caz confirmat prin PCR, vindecați, cu rezultat negativ pentru COVID-19, confirmat de testul PCR, la cel puțin 14 zile de la recuperarea clinică. Prezența/absența anti SARS-CoV-2 a fost apreciată prin analiza imunoenzimatică.*

Rezultate. *Datele obținute relevă că 87,4% dintre donatorii de plasmă au răspuns la infecția COVID-19 prin expresia anti SARS-CoV-2 IgG, cu predominare în grupul de vârstă de 26-35 ani. Majoritatea donatorilor au făcut forma clinică ușoară și medie. Este important de menționat că toate formele clinice grave de manifestare a infecției au fost însoțite de producerea de anti SARS-CoV-2 IgG. Donatorii sunt preponderent din mediul urban (75%), fapt ce indică că aceștia sunt mai bine informați de instituțiile medicale.*

Concluzii. *Donatorii de sânge de genul masculin, cu vârsta de 18-60 ani, au avut o imunogeneză activă în urma infectării cu SARS-CoV-2, manifestând un nivel înalt de pozitivitate la anticorpii infecției date.*

INTRODUCERE

La momentul de față sunt studiate mai multe opțiuni pentru tratamentul COVID-19, printre care se evidențiază medicamente nou concepute pentru a viza SARS-CoV-2, dar și unele variante terapeutice deja existente și implementate în tratamentul altor maladii. Opțiunile terapeutice investigate pentru COVID-19 pot fi clasificate după cum urmează: tratamente cu rezultate bune (Dexametazonă, Remdesivir) (1, 2, 3, 4, 5); tratamente promițătoare (plasmă convalescentă, anticorpi monoclonali, Famipirovir, interferon) (6, 7, 8, 9, 10); tratamente în fazele inițiale de studiu (Ivermectină, MK-4482, proteina ACE, epurarea sângelui, anticoagulante) (3, 5, 11, 12).

Concomitent, menționăm că OMS a prezentat informații că produsele medicamentoase: Remdesivir, Lopinavir/Ritonovir, Hidroxiclorixin și interferonii, nu demonstrează, în condiții de spital, un efect evident asupra reducerii mortalității.

Cel mai vechi tratament, dintre cele menționate mai sus și testat deja de mai bine de 100 de ani în cazul altor boli infecțioase, este plasma convalescentă. Acesta constă în utilizarea plasmei sanguine, recoltate de la persoanele care s-au vindecat de COVID-19 și administrarea acesteia persoanelor infectate cu noul coronavirus. Plasma, transfuzată pacienților care se află în stare gravă și extrem de gravă, oferă un impuls sistemului imunitar, astfel favorizând accelerarea procesului de recuperare. Utilizarea plasmei convalescente implică transferul de anticorpi de la bolnavii care deja au un răspuns imun, oferind astfel protecție individuală (dar tranzitorie) destinatarului (6, 7, 8). Concluzia unui studiu timpuriu, cu 39 pacienți având COVID-19, este că plasma convalescentă poate fi un tratament eficient, mai ales pentru pacienții ne intubați (7). Un studiu a 136 pacienți cu COVID-19 a demonstrat o reducere a mortalității (comparativ cu cei cărora nu li s-a administrat plasmă), dacă tratamentul e inițiat devreme și nivelul de anticorpi e mai ridicat (8). Pe de altă parte, un studiu olandez a fost sistat în faze inițiale, atunci când s-a observat că nu există vreo ameliorare a stării celor care primesc plasmă și s-a constatat că, oricum, pacienții au dezvoltat anticorpi și fără acest tratament (13).

Există însă probleme majore în a stabili eficiența acestui tratament: recoltarea de plasmă de la cei care au avut COVID-19 este o procedură anevoioasă și nivelul de anticorpi diferă de la pacient la pacient.

Un studiu efectuat în SUA, la Mayo Clinic, a urmărit evoluția a peste 35.000 subiecți care au primit plasmă convalescentă, majoritatea dintre ei fiind în fazele critice ale bolii (6). Concluzia observației a fost că pacienții cărora li se administrează tratamentul cu plasmă convalescentă la 72 ore de la diagnostic prezintă un risc mai scăzut de deces (21,7% după 30 zile) față de cei cărora li se face transfuzia de plasmă la 96 ore sau mai mult (26,7%). Totuși în acest studiu a lipsit un lot de control, ceea ce reduce din relevanța acestor concluzii, iar plasma rămâne la stadiul de „tratament experimental", cel puțin în SUA (2).

Bazându-ne pe abordările din diferite țări, menționate mai sus și pe faptul că în Republica Moldova plasma convalescentă este aprobată și recomandată pacienților care dezvoltă forme clinice severe de COVID-19 (14), am considerat că stabilirea nivelului de decelare a anticorpilor anti SARS-CoV-2 în plasma donatorilor convalescenți, cu scopul de a argumenta utilizarea sau excluderea acestui tip de terapie în tratamentul COVID-19 prezintă un interes științific evident.

Ipoteza studiului: Cea mai mare parte a convelescenților de COVID-19 au avut o imunogeneză activă, manifestată printr-un nivel înalt de seropozitivitate a anticorpilor anti SARS-CoV-2, fapt care recomandă utilizarea plasmei acestora în tratamentul formelor medii și grave ale maladiei.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul a inclus 119 donatori din rândul pacienților (prezumtiv testați la absența markerilor infecțiilor hemotransmisibile: hepatitele virale B, C și D și virusul HIV), din diferite teritorii administrative ale Republicii Moldova (15, 16, 17), de gen masculin, cu vârsta cuprinsă între 18-60 ani, cu istoric de boală COVID-19, caz confirmat, vindecați (rezolvarea completă a simptomelor) și rezultat negativ pentru COVID-19, confirmat prin test PCR, la cel puțin 14 zile de la recuperarea clinică. Testul PCR a fost realizat prin utilizarea echipamentului Applied Biosystems, SUA și a consumabilelor, după cum urmează: RIBO, Rusia (kit pentru extracție) și N-CoV (China) kit pentru amplificare. Analiza imunoenzimatică ELISA pentru identificarea anti SARS-CoV-2 IgG a fost realizată prin utilizarea ELISA, Generic Assays GmbH (Germania). Procesarea statistică a rezultatelor obți-

nute a fost realizată cu ajutorul Microsoft Excel 2019.

REZULTATE

Lotul de 119 donatori de plasmă convalescentă a fost repartizat în funcție de vârstă în următorul mod: au prevalat persoanele cu vârsta cuprinsă între 26 și 45 ani, într-un număr mai redus au fost donatorii de 18-25 ani și 46-60 ani. Din numărul total de donatori, 104 (87,4%) au demonstrat prezența anti SARS-CoV-2, clasa IgG, iar la 15 (12,6%) a fost constatată absența anticorpilor. Donatorii identificați pozitiv la prezența anti SARS-CoV-2 s-au repartizat astfel, conform vârstei: 18-25 ani (12,5%), 26-35 ani (37,5%), 36-45 ani (28,8%) și 46-60 ani (21,2%) (tab.1). Anticorpii nominalizați au fost identificați mai des la grupul de vârsta 26-45 ani (p=0,01), fenomen ce poate fi explicat prin imunogeneza mai activă la acest contingent, cu formarea de anti SARS-CoV-2, comparativ cu persoanele cu vârsta ≥60 ani (17).

Analiza absenței anti SARS-CoV-2 IgG în grupurile de vârstă demonstrează că acești indicatori, după valoare, statistic nu se deosebesc (p≥0,05), cu toate că la grupul de 46-60 ani se atestă o tendință de reducere a acestui indicator, dar pentru argumentarea acestei constatări se cere prezența unor studii suplimentare, cu un număr mai mare de donatori de plasmă.

Tabelul 1. Rezultatele investigării donatorilor de plasmă la anti SARS-CoV-2 IgG prin ELISA.

Vârstă (ani)			**Prezența anti SARS-CoV-2 IgG**				**Absența anti SARS-CoV-2 IgG**			
			din numărul total de donatori		din numărul celor pozitivi		din numărul total de donatori		din numărul celor negativi	
Ani	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	%
18-25	18	15,1±3,3	13	10,9±2,9	13	12,5±3,2	5	4,2±1,8	5	33,3
26-35	44	37,0±4,4	39	32,8±4,3	39	37,5±4,7	5	4,2±1,8	5	33,3
36-45	33	27,7±4,1	30	25,2±4,0	30	28,8±4,4	3	2,5±1,4	3	20,0
46-60	24	20,2±3,7	22	18,5±3,6	22	21,2±4,0	2	1,7±1,2	2	13,4
18-60	119	100,0	119	87,4±3,0	104	100,0	15	12,6	15	100,0

În funcție de mediul de trai, donatorii s-au prezentat astfel: urban – 90 (75,6%) și rural – 29 (24,4%) (p=0,001). Probabil, această diferență poate fi explicată prin nivelul mai înalt de informare al celor din mediul urban de către instituțiile medico-sanitare, prin accesul la diferite surse mass-media și la transportul public pentru a se deplasa la punctele de donare. Mai mult, majoritatea bolnavilor, respectiv a donatorilor, care au contractat boala și s-au recuperat, provin din localitățile urbane (18). Ponderea donatorilor, în funcție de forma de manifestare clinică a infecției COVID-19, a fost următoarea: forme clinice ușoare (infecții respiratorii virale acute) – 73 (61,3%), formă clinică medie (laringotraheită acută, bronșită acută, rinofaringită acută) – 36 (30,3%) și forme grave (pneumonie bilaterală, formă gravă) – 10 (8,4%). Este necesar de menționat că dintre donatorii de plasmă, testați negativ la prezența anti SARS-CoV-2 IgG, nu s-au regăsit cei cu forme grave de manifestare clinică a bolii (tab. 2).

Tabelul 2. Distribuirea donatorilor de plasmă convalescentă conform mediului de trai, formei clinice a COVID-19, rezultatului la anti SARS-CoV-2.

Mediul de trai				**Forma clinică a COVID-19**						**Anti SARS-CoV-2**			
urban		rural		ușoară		medie		gravă		pozitiv		negativ	
abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES
90	95,6±3,9	29	24,4±3,9	73	61,3±4,5	36	30,3±4,2	10	8,4±2,5	104	87,4±3,0	15	12,6±3,0

Prezintă interes științifico-practic datele privind repartizarea donatorilor de plasmă convalescentă cu anti SARS-CoV-2 după vârstă, mediul de trai și forma de manifestare clinică a infecției reflectate în Tabelul 3.

În funcție de vârstă, donatorii de plasmă convalescentă s-au repartizat astfel: 18-25 ani (12,5%); 26-35 (37,5%); 36-45(28,8%); 46-60 ani – 21,2%.

Tabelul 3. Distribuirea donatorilor de plasmă convalescentă pozitivi la anti SARS-CoV-2 după vârstă, mediul de trai şi forma clinică a COVID-19.

Vârstă			Mediu de trai				Forma clinică a COVID-19					
			urban		rural		uşoară		medie		gravă	
ani	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES
18-25	13	12,5±3,2	78	75,0±4,2	26	25,0±4,2	63	60,6±4,8	31	29,8±4,5	10	9,6±2,9
26-35	39	37,5±4,7										
36-45	30	28,8±4,4										
46-60	22	21,2±4,0										

Datele prezentate demonstrează că ponderea donatorilor cu anti SARS-CoV-2 care au donat plasmă convalescentă a fost mai înaltă în grupurile de vârstă de 26-35 ani (37,5%) şi de 36-45 ani (28,8%), comparativ cu grupul de vârstă 18-25 ani (12,5%) (p=0,01).Această diferență poate fi explicată parțial prin faptul că incidența COVID-19 în Republica Moldova este sporită în rândul persoanelor de 26-45 ani (18).

Ponderea donatorilor de plasmă cu anti SARS-CoV-2 IgG în funcție de forma clinică de manifestare a bolii s-a prezentat astfel: uşoară (infecții respiratorii virale acute) – 63 (60,6%); medie (laringotraheită acută, bronşită acută, rinofaringită acută) – 31 (29,8%) şi gravă (pneumonie bilaterală, formă gravă) – 10 (9,6%). Analizând rezultatele prezentate în Tabelul 3, constatăm că la donatorii de plasmă, pozitivi la prezența anti SARS-CoV-2 IgG, a dominat forma uşoară de manifestare clinică a bolii (60,6%), urmată fiind de forma medie – 29,8%. Forma gravă de manifestare a infecției COVID-19 la donatorii de plasmă a constituit 9,6%, fapt care poate fi explicat parțial prin incidența mai joasă a acestei forme, comparativ cu cele medii şi grave.

Repartizarea donatorilor de plasmă convalescentă negativi la prezența anti SARS-CoV-2 după vârstă, mediul de trai şi forma de manifestare clinică a infecției COVID-19, relevă următoarele: după vârstă nu se atestă o diferență statistică semnificativă între grupuri (p≥0,05); după mediul de trai, ponderea donatorilor din mediul urban este mai mare, decât a celor din mediul rural, fapt explicabil prin dominarea absolută a donatorilor din spațiul urban, dar pentru concluzii relevante se cer studii suplimentare. Prezintă interes ponderea donatorilor la care anticorpii anti SARS-CoV-2 nu au fost detectați în plasmă, în funcție de forma de manifestare clinică a infecției COVID-19 (tab. 4).

Tabelul 4. Distribuirea donatorilor de plasmă convalescentă negativi la anti SARS-CoV-2 după vârstă, mediu de trai şi forma clinică a COVID-19.

Vârstă			Mediu de trai				Forma clinică a COVID-19					
			urban		rural		uşoară		medie		gravă	
ani	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES
18-25	5	33,3±12,2	12	80,0±10,3	3	20,0±10,3	10	66,7±12,1	5	33,3±12,2	-	-
26-35	5	33,3±12,2										
36-45	3	20,0±10,3										
46-61	2	13,3±8,7										

Forma clinică uşoară a fost identificată la 10 donatori, iar forma clinică medie – la 5 donatori, este important de menționat că forma gravă de manifestare a COVID-19 nu a fost depistată la donatorii testați negativ la prezența anti SARS-CoV-2. Probabil, aceste date ne sugerează ideea că formele grave de boală induc producerea de anti SARS-CoV-2 într-un procent mult mai sporit, comparativ cu formele uşoare şi medii, dar şi în această situație se cer efectuate studii suplimentare (17).

DISCUȚII

Merită atenție datele care demonstrează că la 40 donatori de plasmă convalescentă, care au donat repetat după 8-25 zile, indicii de referință a probelor de plasmă, testate în dinamică (repetat), exprimate prin valoarea cut-off, rezultat negativ, echivoc şi pozitiv în ELISA, practic nu se deose-

besc, ceea ce demonstrează că la pacienții cu COVID-19, după recuperare, anti SARS-CoV-2 IgG se păstrează, însă, pentru stabilirea termenului limită de identificare a anticorpilor nominalizați, se cere monitorizarea acestui fenomen în continuare (19).

Rezultate similare au fost obținute și de alți cercetători (20, 21, 22), de exemplu, de Ibarrondo și colaboratorii, care au demonstrat, pe un lot de 34 pacienți (inițial confirmați la prezența SARS-CoV-2 prin PCR) că majoritatea dintre ei (20 femei și 14 bărbați) cu vârsta medie de 43 ani (interval 21-68) au avut o formă clinică ușoară. Un total de 31 din cei 34 de participanți au avut două măsurări repetate ale nivelurilor de IgG, iar restul (3 participanți) au avut trei măsurări seriale. Probele de sânge la prezența anti SARS-CoV-2 au fost analizate prin testul ELISA, capabil să identifice și concentrația anticorpilor. Astfel, prima măsurare a fost obținută la o medie de 37 zile după apariția simptomelor, iar ultima măsurare după 86 zile de la debutul simptomelor. Nivelul mediu inițial de IgG a fost de 3,48 log 10 ng per mililitru (interval 2,52-4,41).

Ulterior, pe baza unui model de regresie liniară, care a inclus vârsta și sexul participanților, zilele de la debutul simptomelor până la prima măsurare și primul nivel de anticorpi detectat, a fost demonstrat că modificarea medie estimată (panta) a fost de 0,0062, ceea ce corespunde unei perioade de înjumătățire de aproximativ 36 zile, în perioada de observație de până la 100 zile. Comparativ cu titrul anticorpilor dezvoltat de virusul SARS-CoV-1, el este mai redus, probabil, și perioada de identificare a IgG în sânge pentru SARS-CoV-2 este mai mică, fapt constatat de autorii în cauză, ca urmare a unei evaluări exponențiale comparabile a dinamicii de reducere a concentrației de anticorpi clasa IgG. Aceste circumstanțe sporesc îngrijorarea cu privire la faptul că imunitatea umorală dezvoltată împotriva infecției cu virusul SARS-CoV-2 poate să nu fie de durată la persoanele cu forme clinice ușoare de COVID-19. Rezultatele obținute necesită o interpretare prudentă în ceea ce privește identificarea perioadei de păstrare ai anticorpilor IgG în plasmă, a pragului de protecție și a duratei imunității.

Studiile efectuate de alți savanți (23), pe un lot de 750 pacienți, au demonstrat că anti SARS-CoV-2 IgG rămân în organism mai mult de 100 zile după ce apar. Acest tip de anticorpi au fost măsurați la foștii bolnavi de COVID-19, la niveluri stabile, până la 105 zile, față de IgM și IgA, a căror concentrație începe să scadă după 30 zile. Autorii atenționează că nu există informații certe despre nivelul de protecție față de o potențială reinfectare, însă concluzionează că un vaccin eficient ar asigura un răspuns imunitar de durată. Unii dintre cercetători, cum ar fi MacMullan M.A și colaboratorii încearcă să demonstreze că nivelul anticorpilor din salivă ar corela cu cel din sânge, ceea ce oferă posibilitatea utilizării unor teste de alternativă (24). Analiza și evaluarea informației prezentate demonstrează că sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili durata aflării anti SARS-CoV-2 IgG în plasmă, pragul de protecție, rata de declin (de *semiviață*) a anticorpilor în ser, concentrația lor în funcție de formele clinice de manifestare a bolii, date extrem de importante nu numai pentru serviciul de sânge, dar și pentru fortificarea măsurilor de control și de răspuns la infecția COVID-19, inclusiv prin identificarea indicatorilor de seroprevalență, a duratei imunității, a pragului de protecție etc.

CONCLUZII

1. Datele obținute demonstrează că practic 87,4% dintre donatorii de plasmă au răspuns la infecția COVID-19 prin expresia de anti SARS-CoV-2, IgG cu predominare în grupul de vârstă de 26-35 ani.
2. Majoritatea donatorilor au suportat o formă clinică ușoară și medie, fără a fi identificată o legătură între modul de manifestare și prezența sau absența anti SARS-CoV-2, pre deosebire de formele clinice grave ale COVID-19, care în toate cazurile au fost însoțite de formarea de anti SARS-CoV-2, IgG.
3. Ponderea donatorilor de plasmă convalescentă cu anti SARS-CoV-2 a fost mai înaltă în grupurile de vârstă de 26-35 ani (37,5%) și de 36-45 ani (28,8%), comparativ cu grupul de vârstă – 18-25 ani (12,5%). Exponenții din mediul de trai urban (75,0%) predomină printre donatorii de plasmă convalescentă.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii declară că nu sunt conflicte de interese.

APROBAREA ETICĂ

Cercetarea nu a necesitat aprobare etică, întrucât nu a implicat colectarea de date personale sau alte date, după care ar putea fi identificați participanții la studiu. Totodată, datele demografice ale participanților nu sunt publice.

REFERINȚE

1. Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436
2. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et. al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020;9:eabe2402. doi: 10.1126/science.abe2402
3. U.S. Food and Drug Administration. *CytoSorb ® 300 mL Device Approved by FDA for Emergency Treatment of COVID-19.* 2020. Disponibil: https://www.aferetica.com/en/fda-usa-approved-for-emergency-cytosorb-300-ml-device-treatment-of-covid-19/ [Accesat 19 octombrie 2020].
4. Stockmann H, Keller T, Büttner S, et al. CytoResc - "CytoSorb" Rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 Cytokine Storm: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):577. doi:10.1186/s13063-020-04501-0
5. Weill Medical College of Cornell University. *Anticoagulation in Critically Ill Patients With COVID-19* (The IMPACT Trial). Disponibil: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04406389 [Accesat 19 octombrie 2020].
6. Joyner J. M., Senefeld W. J., Klassen S.A et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *MedRxiv*. 2020.08.12.20169359. doi: 10.1101/2020.08.12.20169359
7. Sean T. H. Liu et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. MedRxiv 2020.05.20.20102236. doi: 10.1101/2020.05.20.20102236
8. Salazar E, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients With Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *The American Journal of Pathology*. 2020;190(11): 2290-2303.
9. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* (Beijing). 2020. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007
10. Caly L, et al. The FDA-approved Drug Ivermectin Inhibits the Replication of SARS-CoV-2 in Vitro. *Antiviral Research.* 2020;178:104787.
11. Reuters Staff. *Merck plans large trials of antiviral COVID-19 drug in September*. Disponibil: https://in.reuters.com/article/merck-co-results-antiviral/merck-plans-large-trials-of-antiviral-covid-19-drug-in-september-idINFWN2F212I [Accesat 19 octombrie 2020].
12. Zhang B, Zhou X, Zhu C, et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7:157. doi:10.3389/fmolb.2020.00157
13. Gharbharan A, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020.
14. Order of the Ministry of Health, Labor and Social Protection of the Republic of Moldova n 394 of 13.04.2020 "On the strengthening of measures for blood transfusion assistance to patients with COVID-19".
15. Consensus statement on screening blood donations for infectious agents through blood transfusion. Geneva: World Health Organization Global Programme on AIDS/League of Red Cross and Red Crescent Societies; 1991. WHO/LBS/91.1.
16. Dodd RY. Current risk for transfusion-transmitted infections. *Current Opinion in Hematology*. 2007;14(6):671-676.
17. Furtuna N, Druc A, Sajin O, Spinu C. et al. Epidemiology of the initial period of novel coronavirus (COVID-19) pandemic in the Republic of Moldova. *Journal One Health & Risk Management*. 2020;2(2):5-16. doi: 10.38045/ohrm.2020.1.11
18. WHO. Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections: Recommendations. Geneva: World Health Organization; 2009.
19. Spinu C, Cebotrari S, Spinu I, Sajin O, Vlneanschi A, Donos A. Abstracts of the first Eurasian Conference The Coronavirus Pandemic and critical ICT infrastrucure. *AMIR Technical Services*. Tbilisi, Georgia, November 28-30, 2020.
20. Long Q, Tang X, Shi Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;26:1200-1204 (2020). doi: 10.1038/s41591-020-0965-6
21. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid decay of anti–SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2025179
22. CIDRP. Center for infectious disease research and

policy. *Study: COVID-19 antibodies decay quickly after mild illness*. Disponibil: https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/07/study-covid-19-antibodies-decay-quickly-after-mild-illness [Accesat 20 octombrie 2020].

23. Chirathaworn C, Sripramote M, Chalongviriyalert P, Jirajariyavej S, Kiatpanabhikul P, Saiyarin J, et al. SARS-CoV-2 RNA shedding in recovered COVID-19 cases and the presence of antibodies against SARS-CoV-2 in recovered COVID-19 cases and close contacts. *PLoS ONE*. 2020;15(10): e0236905. doi: 10.1371/journal.pone.0236905
24. MacMullan, M.A., Ibrayeva, A., Trettner, K. et al. ELISA detection of SARS-CoV-2 antibodies in saliva. Sci Rep 10, 20818 (2020). doi: org/10.1038/s41598-020-77555-4

Date of receipt of the manuscript: 28/01/2021
Date of acceptance for publication: 06/03/2021

Constantin SPÎNU, SCOPUS Author ID: 36091786900
Octavian SAJIN, ORCID ID: 0000-0002-1320-9589, SCOPUS Author ID: 56052377700
Igor SPÎNU, SCOPUS Author ID: 56052450800
Ala DONOS, SCOPUS Author ID: 57189097498